

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

使用上の注意改訂のお知らせ

処方箋医薬品*

選択的DPP-4阻害剤

—2型糖尿病治療剤—

オングリザ[®]錠 2.5mg
オングリザ[®]錠 5mg

サキサグリプチン水和物錠

*注意—医師等の処方箋により使用すること

2016年11-12月

協和発酵キリン株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしました。
今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

(改訂箇所を抜粋、下線部追記)

改訂後(下線部)	←	改訂前
<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「その他の注意」及び「薬物動態」の項参照) (2) <u>心不全(NYHA分類Ⅲ～Ⅳ)のある患者</u>(「その他の注意」の項参照) (3)～(5) 省略[従来の(2)～(4)(記載内容の変更なし)]</p> <p>10. その他の注意 (1) <u>海外臨床試験において、本剤投与群(289/8280例、3.5%)ではプラセボ群(228/8212例、2.8%)と比較して、心不全による入院の発現率が高く(ハザード比1.27[95%信頼区間1.07-1.51])、リスク因子は両群ともに、心不全の既往や中等度以上の腎機能障害であったとの報告がある。</u> (2) 省略[従来の記載(記載内容の変更なし)]</p>		<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項及び「薬物動態」の項参照) (2)～(4) 省略</p> <p>10. その他の注意 省略</p>

「使用上の注意」の全文は、3～4ページをご参照ください。

【改訂理由】

FDA*¹による糖尿病治療薬開発に関するガイダンス（2008年12月）で2型糖尿病治療の心血管系リスク評価が推奨されたことに基づき、海外で実施されたSAVOR-TIMI 53試験*²において、副次評価項目の1要素である「心不全による入院」の発現率が本剤投与群（289/8280例、3.5%）ではプラセボ群（228/8212例、2.8%）と比較して増加したことが報告されました（ハザード比1.27 [95%信頼区間1.07-1.51]）¹⁾。「心不全による入院」は、本剤の処方の有無に関わらず、心不全の既往や中等度から重度の腎機能障害を有する被験者で多く認められたことが報告されています²⁾。

FDAによる安全性評価の結果、本剤との因果関係は立証されませんでした。2016年4月に本剤の米国添付文書にSAVOR-TIMI 53試験の結果と共に「心不全による入院」のリスクに関する注意喚起が新たに記載されました。また、本剤のCCDS*³及び欧州添付文書にも同様の安全性情報の更新が行われています。

これらの対応を受け、国内添付文書においてもSAVOR-TIMI 53試験の結果を「10. その他の注意」の項に追記することといたしました。また、心不全（NYHA 分類*⁴Ⅲ～Ⅳ）のある患者では、本剤の使用の有無に関わらず、「心不全による入院」のリスクが高く、細かい観察が必要とされること、本剤の使用に際しての安全性が確立されていないことから、「1. 慎重投与」の項に追記することといたしました。

（自主改訂）

- *1 FDA (Food and Drug Administration) : 米国食品医薬品局
- *2 SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infraction) 試験 : 確定された心血管疾患の既往を有する又は複数の血管疾患リスク因子を有する2型糖尿病患者 (HbA1c : 6.5%以上12.0%未満) 16492例を対象とした多施設共同、無作為化プラセボ対照二重盲検、製造販売後臨床試験
- *3 CCDS (Company Core Data Sheet) : 企業中核データシート
- *4 NYHA (New York Heart Association) 分類 : 心不全の重症度分類

〈参考文献〉

- 1) Scirica BM, et al. : N Engl J Med, 369, 1317-1326, 2013
- 2) Scirica BM, et al. : Circulation, 130, 1579-1588, 2014

〔使用上の注意〕全文

オングリザ錠 2.5mg、5mg

(下線部分：改訂箇所)

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤を投与すべきでない。〕
3. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

中等度以上の腎機能障害患者では、排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため、2.5mgに減量すること。（「薬物動態」の項参照）

	血清クレアチニン* (mg/dL)	クレアチニン クリアランス (Ccr,mL/min)	投与量
中等度以上の 腎機能障害患者	男性:>1.4 女性:>1.2	<50	2.5mg,1日1回

*クレアチニンクリアランスに相当する換算値(年齢60歳、体重65kg)

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「その他の注意」及び「薬物動態」の項参照）
- (2) 心不全（NYHA分類Ⅲ～Ⅳ）のある患者（「その他の注意」の項参照）
- (3) スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤を投与中の患者〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）
- (4) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 3) 激しい筋肉運動
 - 4) 過度のアルコール摂取者
- (5) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸閉塞を起こすおそれがある。〕（「重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 他の糖尿病用薬と本剤を併用する場合に低血糖症状を起こすおそれがあるので、これらの薬剤との併用時には患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤については、併用時の低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）
- (2) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

- (3) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (4) 本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。
- (5) 低血糖症状、めまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (6) 本剤とGLP-1受容体作動薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

3. 相互作用

本剤はCYP3A4/5により代謝され、主要活性代謝物を生成する。本剤の腎排泄には、能動的な尿細管分泌の関与が推定される。（「薬物動態」の項参照）

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、トルブタミド等 速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レパグリニド α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、アカルボース、ミグリトール ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、フホルミン塩酸塩 チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩 GLP-1受容体作動薬 リラグルチド、エキセナチド等 SGLT2阻害薬 イブラグリフロジン、ダバグリフロジン等 インスリン製剤	糖尿病用薬との併用により、低血糖症状が起こるおそれがあるので、慎重に投与すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤については、併用時の低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照） 低血糖症状が認められた場合には、通常は糖質を含む食品等を摂取するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。	血糖降下作用の増強による。
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系薬剤等	血糖降下作用を増強する薬剤との併用により、血糖降下作用が増強し、さらに血糖が低下する可能性があるため、併用する場合には、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の増強による。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖降下作用を減弱する薬剤との併用により、血糖降下作用が減弱し、血糖値が上昇する可能性があるため、併用する場合には、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。
CYP3A4/5阻害剤 イトラコナゾール等	CYP3A4/5阻害作用を有する薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には、必要に応じて本剤を減量するなど注意すること。	CYP3A4/5に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。（「薬物動態」の項参照）

4. 副作用

国内で実施した2型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、安全性解析対象1,237例中221例(17.9%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、低血糖症29例(2.3%)、便秘19例(1.5%)、発疹15例(1.2%)等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **低血糖症**：他の糖尿病用薬との併用で低血糖症(速効型インスリン分泌促進剤併用時10.5%、スルホニルウレア剤併用時8.2%、チアソリジン系薬剤併用時1.9%、ピグアナイド系薬剤併用時1.7%、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用時0.9%)があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖症(0.5%)が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。なお、他のDPP-4阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来した例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常は糖質を含む食品等を摂取するが、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照〕
- 2) **急性膵炎**(頻度不明*)：急性膵炎があらわれることがあるので、膵炎の症状について説明し、観察を十分に行うこと。もし、持続的な激しい腹痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **過敏症反応**(頻度不明*)：アナフィラキシー、血管浮腫及び皮膚剥脱等の重篤な過敏症反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **腸閉塞**(0.5%未満)：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」の項参照〕

(2) その他の副作用

種類/頻度	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明*
神経系障害	めまい	頭痛	
眼障害		白内障、霧視	
心臓障害		動悸、期外収縮、心電図T波逆転	
呼吸、胸郭及び縦隔障害		鼻咽頭炎、上気道感染、咳嗽	副鼻腔炎
胃腸障害	便秘、下痢、腹部不快感、胃炎	腹部膨満、腹痛、逆流性食道炎、胃腸炎、悪心、嘔吐、消化不良、口内炎、口唇炎、便潜血	
肝胆道系障害	肝機能異常(ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、 γ -GTP上昇、ALP上昇等)		
皮膚及び皮下組織障害	発疹、湿疹、そう痒	蕁麻疹、ざ瘡、冷汗	
全身障害		浮腫、筋痙攣、倦怠感、無力症	
代謝異常		2型糖尿病悪化、高尿酸血症、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、血中ブドウ糖減少、グリコヘモグロビン増加、CK(CPK)上昇	

種類/頻度	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明*
血液		貧血、白血球数増加、血小板数減少	
その他		高血圧、頻尿、高カリウム血症、胸痛、白癬、腎結石、鼻出血、甲状腺腫瘍、尿路感染、関節痛	

*：海外において認められた副作用

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。また、患者の腎機能障害の程度に応じて適切な用量調節を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物試験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕
- (3) ラット及びウサギを用いた本剤単独投与による生殖毒性試験においては、催奇形性も母動物毒性も認められていないが、メトホルミンとの併用投与による生殖毒性試験において、ラットでは本剤との関連性は不明であるが胎児に催奇形性(頭蓋脊椎破裂)が、ウサギでは母動物毒性(致死、流産)が認められた。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

徴候、症状：海外臨床試験において、400mg投与された健康成人において、頭痛、鼻閉等の症状が報告されている。

処置：過量投与が認められた場合は本剤の投与を中止し、患者の状態により適切な処置を行うこと。なお、サキサグリブチン及び主要活性代謝物は、血液透析(4時間)によりそれぞれ投与量の4%及び19%が除去される。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10. その他の注意

- (1) 海外臨床試験において、本剤投与群(289/8280例、3.5%)ではプラセボ群(228/8212例、2.8%)と比較して、心不全による入院の発現率が高く(ハザード比1.27 [95%信頼区間1.07-1.51])、リスク因子は両群ともに、心不全の既往や中等度以上の腎機能障害であったとの報告がある。
- (2) カニクイザルを用いた3ヵ月までの反復経口投与毒性試験において、2mg/kg/日以上用量(AUCはヒトに1日1回5mg投与したときの4.6倍以上)で末梢部位(尾、指、陰囊、鼻)の皮膚に病変(痂皮、潰瘍)が認められた。しかしながら、同様の皮膚毒性所見は他の動物種(マウス、ラット及びウサギ)並びにヒトでは報告されていない。

医薬品添付文書改訂情報については、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)」に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されますので、ご参照ください。

協和発酵キリン株式会社 <すり相談窓口>

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1
フリーダイヤル 0120-850-150
電話03(3282)0069 FAX 03(3282)0102